

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **07-148243**

(43)Date of publication of application : **13.06.1995**

(51)Int.Cl.

A61L 27/00

A61C 8/00

A61L 31/00

(21)Application number : **06-254515**

(71)Applicant : **TAKIRON CO LTD**

(22)Date of filing : **24.09.1994**

(72)Inventor : **SHIKINAMI YASUO**

(30)Priority

Priority number : **05261582** Priority date : **24.09.1993** Priority country : **JP**

(54) IMPLANT MATERIAL

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide an implant material which has high mechanical strength in three-dimensional directions, durability and a property to adapt itself to the deforming characteristics of the ambient viable tissues, permits the infiltration of the viable tissues into the gaps in the tissues, does not generate a foreign body reaction or is implanted over a long period of time in the body by positively conjugating with the viable tissues.

CONSTITUTION: A bulky structural body which consists of org. fibers formed to a three-dimensional woven or knitted structure or a combination structure combining these structures and has biocompatibility is used as a base material and the void volume in these structures is preferably set at 20 to 90vol.%. Further preferably, the surfaces of the org. fibers constituting the bulky structural body is subjected to a bioactivation treatment or bioinactivation treatment.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] **14.07.1999**

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] **3243679**

[Date of registration] **26.10.2001**

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-148243

(43) 公開日 平成7年(1995)6月13日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00		F		
A 6 1 C 8/00		Z 7108-4C		
A 6 1 L 31/00		Z		

審査請求 未請求 請求項の数16 F D (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願平6-254515	(71) 出願人	000108719 タキロン株式会社 大阪府大阪市中央区安土町2丁目3番13号
(22) 出願日	平成6年(1994)9月24日	(72) 発明者	数波 保夫 大阪市中央区安土町2丁目3番13号 タキ ロン株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平5-261582	(74) 代理人	弁理士 中井 宏行
(32) 優先日	平5(1993)9月24日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 インプラント材料

(57) 【要約】

【目的】 三次元方向の高い機械的強度、耐久性および周囲の生体組織の変形特性に同調できる性質を具備し、組織内空隙への生体組織の侵入も可能であり、異物反応を起こさず、又は積極的に生体組織と結合して、体内に長期間埋入することができるインプラント材料を提供する。

【構成】 有機繊維を三次元組織もしくは編組織、またはこれらを組合わせた複合組織として成る生体適合性を備えたバルク状の構造体を基材とし、その組織内空隙率を好ましくは20～90vol%とする。そして、更に望ましくは、バルク状構造体を構成する有機繊維の表面を生体活性化処理又は生体不活性化処理する。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】有機繊維を三次元繊維組織もしくは編組織、またはこれらを組合わせた複合組織として成る生体適合性を備えたバルク状の構造体を基材としたことを特徴とするインプラント材料。

【請求項2】バルク状構造体の組織内空隙率を20～90vol%とした請求項1に記載のインプラント材料。

【請求項3】バルク状構造体を構成する有機繊維が、生体不活性な繊維または生体不活性なポリマーで表面被覆した繊維である請求項1または請求項2に記載のインプラント材料。

【請求項4】バルク状構造体を構成する有機繊維が、生体活性または生体親和性のある繊維である請求項1に記載のインプラント材料。

【請求項5】バルク状構造体を構成する有機繊維が、生体内分解吸収性の繊維である請求項1に記載のインプラント材料。

【請求項6】バルク状構造体を構成する有機繊維の表面を生体活性化処理した請求項1～請求項3のいずれかに記載のインプラント材料。

【請求項7】バルク状構造体を構成する有機繊維の表面に有機磷酸基を有するモノマーまたはオリゴマーをグラフトさせて生体活性化処理した請求項6に記載のインプラント材料。

【請求項8】バルク状構造体を構成する有機繊維の表面を、生体活性物質を含有した生体内分解吸収性のポリマーで被覆して生体活性化処理した請求項6に記載のインプラント材料。

【請求項9】バルク状構造体を構成する有機繊維の表面を、生体活性物質を含有したポリマーで被覆し、該ポリマーの表面を削り取るにより生体活性物質を露出させて生体活性化処理した請求項6に記載のインプラント材料。

【請求項10】生体活性物質が、バイオガラス、セラバイタル、ハイドロキシアパタイト、AWガラスセラミックスの中から選ばれる少なくとも1種である請求項8又は請求項9に記載のインプラント材料。

【請求項11】バルク状構造体を構成する有機繊維の表面に天然生体材料を固定化して生体活性化処理した請求項6に記載のインプラント材料。

【請求項12】天然生体材料がコラーゲン、ゼラチン、フィブロネクチン、ヒアルロン酸、トロンボモジュリン、ハイドロキシアパタイト、ウロキナーゼ、ヘパリンの中から選ばれる少なくとも1種である請求項11に記載のインプラント材料。

【請求項13】バルク状構造体を構成する有機繊維の表面に高親水性のヒドロゲルを固定化して生体不活性化処理した請求項1～請求項3のいずれかに記載のインプラント材料。

【請求項14】高親水性のヒドロゲルがゼラチン、メチ

2

ルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸、寒天、カラギーナン、プロテオグリカン、ヒアルロン酸、コラーゲン、フィブリン、カゼイン、ポリビニルアルコール系ゲル、ポリエチレンオキサイド系ゲルおよびポリヒドロキシメタクリル酸系ゲルの中から選ばれる少なくとも1種である請求項13に記載のインプラント材料。

【請求項15】バルク状構造体の組織内空隙に有機繊維と同質又は異質材料のマトリックスを充填した請求項1～請求項14のいずれかに記載のインプラント材料。

【請求項16】バルク状構造体を圧縮成形した請求項1～請求項15のいずれかに記載のインプラント材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、生体適合性を有するインプラント材料に関する。

【0002】

【従来の技術】繊維はその分子の配向性のために、分子の延伸配向軸の方向に高い強度を有する。そのためにこれを平面に織って布地として使うことは、人類の古い時代から行われてきた。しかし、それは基本的に二次元方向に展開したものである。

【0003】糸を三次方向に織・編し、その組織空間に耐熱性、高強度材料をマトリックスとして充填した材料である三次元繊維複合材料(3-DC: Three-Dimensional-Composite)は、宇宙ロケット開発の過程において、三次元方向に高い強度を持ち且つ高熱下に歪みを生じない材料の開発を目的に、およそ30年以上も前から種々検討されてきている。しかし、これらは主として、苛酷な環境のもとで使用される航空機や工業用の材料として検討されているものであり、それとは条件の異なった苛酷な環境のもとで長期に使用されるバイオメディカル材料、即ち生体内に埋植することを目的とするインプラント材料として応用された例はない。わずかに三次元的な拡がりをもった3軸織物(Triaxial Fabric or Triaxial Weaving)であるポリエステル繊維製の肉厚の薄いチューブ状の人工血管がある。しかし、これは面状織物の異方性(バイアス性)を改善するために開発された3軸方向の糸が同一面内で60°に交差する織物であり、3軸-二次元の強化方式に相当する筒状の織物である。他に、ポリエステルまたはポリプロピレン製の紐状の人工靱帯が1軸で三次元の組紐(3-DB: Three-Dimensional Braid)の織り方で造られているのみである。しかし、あるサイズ、体積を持ち、はっきりした立体的な形(デザイン)と強度をもった三次元の繊維の構造体(3-DF: Three-Dimensional Fabrics)である立体形状体、すなわち、バルク状の構造体がインプラントとしての生体材料(Biomaterial)に応用された例は今までに見られない。

【0004】近年、ようやくインプラントに関する工学

面、材料学面、医学面、生理学面の知見が著しく増加し、いくつかの人工的なインプラントが実用される状況になっている。しかし、従来の工業用、宇宙航空機開発用の三次元繊維複合材料(3-D C)に使われているものをそのまま医療用に用いることは、材料に生理学的及び力学的生体適合性の問題の致命的障害があり、無理であった。

【0005】すなわち、工業用、宇宙工学用の従来の三次元繊維複合材料(3-D C)は、カーボンや種々のセラミックス繊維とそれらのマトリックスとの複合の形態から成る無機材料のコンポジットであるために、これをそのまま生体内で使用することは、機能性、生体安全性、生体適合性、可滅菌性などの生体適合材料としての多くの基本的要件が欠けているので無理があった。

【0006】ところで、繊維強化複合材料でない材料でつくられた幾つかのインプラントは既に試用あるいは実用されている。例えば、金属(ステンレス鋼、チタンとその合金、ニッケル、コバルト合金など)、複合材料(カーボンと熱硬化性樹脂とのコンポジット)、セラミックス(アルミナ、ジルコニア、ハイドロキシアパタイトなど)などの無機材料は、高強度、高靱性、耐摩耗性、耐腐蝕性などの長所があるために、基本的に高強度を要するような硬組織の補填・補綴、手術補助材料として、例は少ないが試用、検討、実用されている。しかし、金属は腐蝕、疲労、セラミックスでは低靱性、過度の高剛性、あるいは無機材料と有機高分子材料との複合材料では界面破壊の問題が解決されずに残されている。

【0007】一方、現在、体内に埋め込んで使用されている有機の高分子材料にはポリメタクリル酸メチル(P MMA)、ポリジメチルシロキサン(シリコーン)、ポリ四フッ化エチレン(P T F E)、ポリエチレンテレフタレート(P E T)、ポリプロピレン(P P)、(超高分子量)ポリエチレン(U H M W P E)などがあるが、あまり多くはない。これらは主として無機材料と比べれば軟質に近い組織の代替物に使われており、柔軟性、耐摩耗性、衝撃吸収性、耐久性などの物性上の長所が利用されている。しかし、これらの合成高分子はインプラント材料として十分に満足できる性質を備えているとはいえない。つまり、インプラントする生体の部位の力学的特性とミスマッチングであったり、耐久性や強度が不足していたり、表面の化学的特性や物質としての化学的、構造的モルホロジー(形態)が、生体との親和性の面から観ると不十分であるというように、力学的にも、生理学的にも、生体適合性を十分に備えていないという問題を残している。いずれにせよ、もっと生体適合性のある材料の開発が現在でもなお要望されて止まない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】「生体に適合する」とは材料と生体との両者間の相互作用が過度ではなく、侵入異物としての認知がなく、所謂異物反応を起こさない

ことである。つまり力学的にも、生理学的にも、異物としての認知反応を示さないことである。換言すれば、生体適合性とは生体によく馴染むという積極的な性質であるから、材料と生体との相互作用を十分に検討する必要がある。生体適合性は材料の表面を通じた生体との相互作用と、材料のバルク状構造物としての性質が隣接する生体組織に影響を及ぼす相互作用とに大別できる。これらの相互作用は、上記の有機高分子材料から生体へと溶出する残存モノマーまたはオリゴマー程度の低分子化合物により生ずる生体への安全性(毒性)とは異なる。

【0009】生体適合性が良いものは、①生体と材料との間に相互不可侵の関係、つまり生体内で不活性(bioinert)なもの、②生体内で活性(bioactive)であり、周囲組織と結合能力のあるもの、に分けられる。つまりインプラントは、①のように、異物反応がないものであっても両者間で更に積極的な結合が生ずるものでなく、その必要性のないものもある。しかし、場合によっては、②のように、骨や歯の硬組織や皮膚のような軟組織においては、組織との結合が必要であることもある。いずれにせよ、この生体に強い刺激を与えないという生体適合性は、長期に接触するインプラントの場合に特に絶対的に必要なものである。

【0010】要するに、生体適合性は(A)非刺激性(非異物性)と(B)組織結合性に大別でき、(A)は(i)表面的適合性と(ii)バルクの適合性に分けられる。そして、

(i)は更に短期的な補体非活性、止血性、組織非損傷性と、長期的な非カプセル性、細胞被覆性、非石灰化性に分けられる。(ii)は長期的な問題であり、弾性やデザインなどの力学的、形状的整合性に係わる。(B)は骨組織や軟組織の増殖質あるいは歯質の非増殖質などに係わるものである。なお、上記の生体適合性の分類は、筏義人編「生体適合材料とその機能と応用」(日本規格協会)に詳載されており、用語の定義についてはディ・エフ・ウィリアムス著「プログ्रेस インバイオマテリアル エンジニアリング、4 デフィニションズ インバイオマテリアルズ(エルセバヤ)」[D. F. Williams 「Progress in Biomaterial Engineering, 4 Definitions in Biomaterials」(1987) (Elsevier)]に記載されている。

【0011】さて、生体組織はバルク(立体的構造物)としてマクロ的に見ると、一般的に平面的あるいは立体的に力学的、化学的、形態的に方向性(異方性)を有する部位と、そうでない等方性の部位がある。しかし、全方向に均一、均質であるものは殆どないと言ってよい。いずれにせよ三次元方向にそれぞれ異なったバルクとしての特性をもっている。従って、力学的、形状的整合性に富んだ生体材料をつくる場合には、三次元方向にその生体組織と類似した力学的、形状的性質をもった材料をつくらなければならない。しかも、それは同時に化学的、生理的に表面適合性を満足しているものでなければ

ならない。更には、時として生体との強い結合の場を積極的に提供するような表面、構造形態および形状をもつものでなければならない。

【0012】しかしながら、従来の人工材料は二次元方向に留意した材料が殆どである。つまり、三次元の各方向に力学的、化学的、形態的方向性をもたないか、結果として意図的に制御されていない異方性のある材料である。例えば、単一の金属、セラミックスなどの焼結体は等方性であることが多く、有機高分子材料は多少の異方性をもつ材料であることは不可避である。それは立体構造体を何等かの成形方法によって造るときに、避けられない本質的な現象であるからである。有機と無機の材料の複合によって等方性あるいは異方性の材料を製作することは意図的に可能であるが、それでもなお、これを三次元に展開することは困難である。なぜならば、製造技術の面で、二次元方向と同時に三次元方向への展開と制御は不可能に近く困難であるためである。このように三次元方向の特性を意図的にコントロールした立体構造体をつくることでさえ困難であるから、ましてや、意図的に力学的方向性を制御した三次元構造体をインプラントに適用可能にした例はない。

【0013】しかしながら、先述の如く、表面的適合性を備えており、なおかつ、三次元方向の力学的、形状の整合性を具備し、場合によってインプラントと生体が強く接合できるような積極的あるいは自発的な結合の場をも提供できる材料は、理想に近いインプラント材料を求める際には不可欠なのである。

【0014】本発明はこの問題の解決を目的としてなされたものであり、その本質とするところは生体適合性のある三次元繊維組織構造体をインプラントとしてのバイオマテリアルに使用することにある。

【0015】

【課題を解決するための手段】上記のような表面的にもバルク的にも生体に対して異物として作用せず、時として周囲の組織と結合する機会と場を与えるようなインプラント材料は、有機繊維を三次元の繊維組織もしくは編組織、またはこれらを組み合わせた複合組織から成る生体適合性を備えたバルク状の組織構造体によって達成できる。なお、本発明でいうバルクとは「ある大きさ、体積をもち、はっきりした立体的形状（輪郭）をもつもの」を示し、バルク状の繊維組織構造体とは、そのような、ある大きさ、体積、立体的形状（輪郭）をもつ、三次元繊維組織構造体（3-D F）からなるものを示す。ある大きさ、体積をもつものであれば、その立体的形状の如何を問うものではない。

【0016】本発明のインプラント材料は、以下に詳述する方法によってつくることができる三次元繊維構造体（3-D F）を基本構成体とするものである。この三次元繊維構造体で構成されるインプラント材料は以下のようにつくればよい。

【0017】①生体不活性、生体親和性あるいは生体活性な糸やロービング（Roving）を用いて三次元織・編して、それぞれ生体不活性、生体親和性あるいは生体活性な3-D Fのインプラント材料とする。

【0018】②ロービングや糸を表面処理して、表面に生体不活性、生体親和性あるいは生体活性を付与し、これを3-D Fに織・編してインプラント材料とする。

【0019】③3-D Fを織・編した後、表面が全体または部分的に生体不活性、生体親和性あるいは生体活性となるように処理してインプラント材料とする。

【0020】勿論、これらの組み合わせも可能である。いずれの場合も、三次元織・編組織構造体をそのまま使用してもよく、更に同種、異種の材料で被覆するか、これらを組織空間内にマトリックスとして充填して、補強された組織構成体として使用してもよい。

【0021】ここで、織物状基材の組織を構成様式から一般的に分類する。

【0022】すなわち基材の幾何学的形状を次元数で、繊維配列の方位数を軸数で表して、種々の組織を次元数と軸数に対応するように分類すると、例えばプリプレグシートのようにロービングを一方向に並列した面状体の配列方式は1軸-二次元（Uniaxial-Two Dimensional）である。タテ糸とヨコ糸から織られた平織りや縐子の織物などの配列は2軸-二次元（Diaxial-Two Dimensional）である。面状織物の異方性（バイアス性）を改善した3軸織物（Triaxial Weaving）は3軸方向の糸が同一平面内で60°に交差する織物であり、3軸-二次元（Triaxial-Two Dimensional）である。タテ糸、ヨコ糸に加えて、垂直糸を立体的に展開した組織が3軸-三次元（Triaxial-Three Dimensional）織物である。また、4、5、6、7、9、11軸などの多軸の方位を繊維配列とする三次元（Multiaxial-Three Dimensional）織物がある。

【0023】次に、三次元織物を軸数から分類する。

【0024】(a) 1軸-三次元組織

一方向に並列して配列した糸の配列順序を変えることにより得られる立体的織物であり、組紐や積層型構造体がこれに属する。各種の組紐機（Braider）やマグナ織機（Magna-Weave）によりつくられる。この方法によれば、糸の配列順序は比較的自由に換えやすく、製品の形状に即応した輪郭を得やすいので、I型や環状の断面を有する構造材や複雑な形状物をつくるのに有利である。但し、この方法によるポリエチレンテレフタレートとポリプロピレン製の組紐（Braid）は既に人工人体（Artificial Ligament）に使われている。しかし、本発明はBraidを最終目的のインプラントとしているものではなく、この三次元化の技術を利用した、より加工度の高い三次元繊維構造体を目的としており、それを得る一つの技術として1軸-三次元組織の手法を利用するものである。

【0025】(b) 2軸-三次元組織

タテ、ヨコの二成分の糸から構成された多重組織の織物である。H型構造体がこれに属する。通常の織機によって製織できるが、厚さは20層程度であり、複雑な立体形状の織物につくれない。

【0026】(c) 3軸-三次元組織

タテ、ヨコ、垂直方向の糸を立体的に組織した織物である。形状は厚みのある板状(ブロック状)と円筒状に大別できる。ハニカム型構造体はこれに属する。この3軸-三次元組織は組織の違いによって、以下のように大別できる。

【0027】(i) 直交組織とアングルインターロック(非直交組織)

直交組織: 縦、横方向へ直線状に走る平面糸を縛るような形で第三糸(貫通糸)が直交し、配列されたもの。図1はその組織構造の概念を示す。

【0028】非直交組織: (i)の経糸の作動タイミングを変化させ、非直交に配列させたもの。図2はその組織構造の概念を示す。

【0029】(ii) 絡み組織

平面内の二方向の糸を2本の垂直糸で挟み付けるようにして、交点を固定させた組織。

【0030】(i)(ii)は平板状、ブロック状をつくる方法である。

【0031】(ii) 円筒組織

円筒状に繊維が配向しているのが特徴で、円周方向糸、半径方向糸、軸方向糸の三方向からなる組織。

【0032】(d) n軸-三次元組織

三方向よりもより等方性の強化基材を得るために、4、5、6、7、9、11軸等の多軸方位を配列とする三次元繊維構造体が可能である。図3及び図4はそれぞれ4軸、5軸の組織構造の概念を示す。

【0033】以上が軸数から分類した平板状(Plate)、厚板状(Block)、柱状(Rod)、円筒状(Cylinder)などの単純形状の三次元織物である。これに対比して輪郭を重視した複雑形状の三次元織物として(e)を分類することができる。

【0034】(e) 三次元複雑形状

最終形状に近い複雑形状の三次元織物を一体で賦型したもの。例えば、Iビーム、Tビーム、ハットシェーブ、ハニカム形状、テーバードプレートなど自在につくれる。これらは平織、綾織、絡み織などでつくられる。

【0035】上記のそれぞれの三次元繊維組織の製造方法は、フランク著「リーセント アドバンセス イン テキスタイル ストラクチャー コンポジット [Frank K. Ko "Recent Advances in Textile Structure Composites"] (1985) の83~94頁、プレフォーム ファイバー アーキテクチャー フォア セラミックマトリクス コンポジット [Preform Fiber Architecture for Ceramic-Matrix Composites] および、「セラミック

ブレテン; 68巻2号(1989)」[CERAMIC BULLETIN; Vol. 68, No. 2, 1989] に詳細に記載されている。

【0036】上記のような三次元織・編組織のバルク状構造体は、その組織内空隙率が20~90vol%、望ましくは30~70vol%程度の比較的緻密な三次元繊維構造体であり、次のような物理物性上の長所を有する。

【0037】(i) 繊維のチップ(単繊維)をマトリックス中に分散した系であるコンポジット、あるいは平面的な繊維の織・編物を補強材とし、何枚も重ねてマトリックスで固めたコンポジットの構造材は、圧縮力、剪断力、衝撃力、および繰返しの圧縮・変形歪などの種々の外力を長期間にわたって受けた場合に、比較的小さな力でも層間破壊が生じ、それが展開していく。同様に平面状の布地で補強した複合材を何枚も積層した構造の場合にも同様な破壊が生ずるうえに、積層間の成形歪が層間のひび割れや剥離の原因となる。殊に生体中で長期にストレスのかかった状態が継続すると、比較的弱い力であっても長期間を経て徐々に層間破壊が生ずることとなる。しかし、三次元織・編組織構造体ではこれらの問題が解消できる。

【0038】(ii) 三次元方向(縦、横、高さ)に高い強度が得られるのは勿論のこと、織・編組織によっては各々の方向の機械強度を微妙に変えられる。つまり、機械的強度に方向性をもたせることができる。これは隣接する生体組織の強度に合わせるのに都合がよい。

【0039】(ii) 長繊維の連続した一体成形物が得られるので、成形物全体にわたり、強度が極めて高く均質なものがまた得られる。

【0040】(ii) 組織内の空隙に同種、異種材料をマトリックスとして充填することで、物理的、化学的物性にバリエーションをもたせることができる。また、マトリックスの材料の化学的性質を利用することもできる。さらには、連続した組織空間を利用して周囲組織が浸入する組織結合性の場を提供することができる。

【0041】要するに、①貫通方向の強度付与ができ層間剥離が生じない、②数種の繊維のハイブリッド化も可能であり、組織空間をも利用できる、③耐衝撃性を向上させることができ、ひび割れおよび変形を長期にわたり防止できる、④クロス積層法やフィラメントワインディング法では得られない形状や寸法精度が得られる(コーナーの角度精度、厚みのテーパ変化が可能)などの長所を有するバルクの適合性の生体材料が得られる。

【0042】ここで、本発明の根幹の一つである「三次元繊維構造体(3-DF)」が、どのような理由で、力学的適合性とデザインの適合性が加味されたバルク適合性を充足するのか」という点について説明する。

【0043】生体力学的適合性とは、バイオマテリアルが隣接あるいは接合する相手の生体組織と力学的整合性をもつことである。力学的整合性とは強度そのものの一

致よりも、むしろ力学的挙動、とくに変形特性が互いに一致していることを意味する。換言すれば、装置したバイオマテリアルから生体組織に伝達したり、発生したりする応力が正常な生理的範囲にとどまっていることを意味する。

【0044】ところで、一般に、人工材料はHookの法則に合った弾性と、Newtonの法則に合った粘性のような線形弾性を示す。一方、ほとんどの生体組織は人工材料とは異なって、非線形弾性を示す。つまり、人工材料は図5の応力-歪曲線において、AのようなS字型の曲線を描くが、生体組織（殊に軟組織）は、BのようなJ字型の曲線を描き、ヒステリシス・ロス（hysteresis loss）のあるO B' B''のサイクル曲線（cycle curve）を描くのが常である。すなわち、一般に、生体組織は、a)生理的な応力範囲では、擬弾性的であり、荷重のかかったときと、荷重が除かれたときの応力-歪曲線は一致しない、b)皮膚などの軟組織は線形弾性を示さず、低応力レベルでは非常に柔軟であるが、応力の増加とともに剛くなる性質をもつ、という一般的な人工材料にない性質がある。

【0045】ところで、材料の破壊は、応力が材料の強度を超えたときに発生する「応力破壊」と変形による歪が限度を超えたときに発生する「ひずみ破壊」に分けられる。生体組織は人工材料とは異なり、壊れる以前にかなり大きな変形を示すので、強度そのものよりも、かたさ（弾性係数）の逆数であるコンプライアンス（compliance）や破壊ひずみの観点から材料としての評価をしなければならない。特に、人工材料と生体組織の結合部においては、両者の結合の強さよりも、変形挙動を一致させることにより、歪の調和や変形能（flexibility）の適合を図らなければならない。

【0046】ところが、従来より試みられている人工的なバイオマテリアルの開発は、強度を上げれば耐久性と安全性が増すという観点から、生体よりも高い見掛けの強度をもつ材料に注力されてきた。このような試みは耐久性（強度）をあげれば、弾性係数も大きくなる結果に帰結するのが常である。つまり、強度を上げようとするれば、図5のA'のように更に接線勾配が大きく、歪の小さいS字型の曲線を描くことになる。一方、生体材料は低い弾性係数（高いコンプライアンス）の割には高い強度をもつ、いわゆる、強くてしなやかな材料であるので、どうしても、従来のバイオマテリアルと生体組織の間に力学的不適合が存在する破目に陥らざるを得ない。

【0047】加うるに、物体の強度と変形特性は、材料そのものの以外にも、物体としての形体や異種材料との複合様式などの組織構造的なデザインによっても大きく変わる。そこで生体組織のデザイニングの構造に見合ったバルクの適合性をも加味し整合しなければならない。

【0048】このように、バイオマテリアルに要求される高い強度と低い弾性係数は、上述のごとく単一の材料

においては背反する関係にある要因であるので、生体にならって、いくつかの材料を複合化することによって、両要因を組み入れる方策を考えなければならない。

【0049】さて、生体組織の中にはコラーゲンで代表されるような線維があり、しかもそれが特定の方向に揃って並んでいることが多い。図6は線維で強化された膜を線維の走行方向に対して、種々の方向に引っ張った状態を示している。図中のCのように線維がほぼ平行に配向していて、線維の配向方向に引っ張られたときは、傾斜の急な特性を示す（図5のC）。引張り力を伝える腱の特性がこれである。一方、線維方向と直角に引っ張られたときは、傾斜のゆるやかな弱い特性を示す（図5のD）。また、図6のBのような異方性を示さない構造では、応力-歪曲線は下に凸の「J」字形曲線（図5のB）を示す。引っ張られるにつれて、線維は応力の方向に配向し始めて、かたさがどんどん増していく。このJ字形特性をもつ材料は普通の線形弾性体と比べて、蓄える弾性エネルギーが少ないので、急に破裂するような事故を防ぐ効果につながる。つまり、このJ字形の特性は「安全係数」としての力学的余裕を表している。

【0050】以上の事実から、繊維を織・編した構造体をバイオマテリアルを目的として組上げれば、生体組織に近い強度と変形特性を示すものができるかもしれない。しかしながら、生体組織は三次元構造体であるので、これを模倣するには先述したように、二次元繊維補強体を三次元方向に積み重ねたラミネート構造体ではなく、本発明のような三次元繊維構造体をつくる必要がある。しかも、この構造体には周囲の生体組織から破損や破壊に到るような引張り、圧縮、剪断、曲げ、捻り、および摩擦などの力がさまざまな荷重速度で、単回ないしは繰返して連続的に、静的または動的に、短期または長期に加わる。そのため、三次元繊維構造体（3-DF）は、周囲の生体組織の力学的挙動にマッチングできるように、さまざまな負荷状況に対応できるようなバリエーションをもたなければならない。更には、同時にさまざまな形状につくることができるデザイン面のバリエーションをもたなければならない。このような3-DFの材料としてのバリエーションは、織・編の方式の違い、X、Y、Z軸の各々の軸の糸の太さと本数（組織内のローピングや糸の充填の緻密の度合、分布や配列の状態）、X、Y、Z軸の交差の角度、糸の結節（編み）の方式とその強弱などによって調節できる。そして、本発明の3-DFがXYの平面方向とZ軸の厚み方向にJ字型の応力-歪曲線を示すことは、後述の実施例1-⑤の物性測定のところでも示すように、明らかである。

【0051】また、その接線勾配である弾性係数（modulus of elasticity）は3-DFの構造体と、時として充填させるマトリックスの材質と充填の緻密さの度合と形態によっても変えることができる。ただし、これらの

3-D Fの強度と変形特性が実際の周囲の生体組織のそれと本当に近似しているかどうかが問題である。実施例1-⑤の曲線(図7, 図8)は、例えば、生体の椎間板や他の関節軟骨などのしなやかで、強い部位の圧縮強度と引張強度およびその履歴曲線(hysteresis curve)に近似しているので、その実用性を裏付けるものである。

【0052】さて、これらの3-D Fが何故J字型の応力-歪曲線を描くのか、以下のように説明できる。

【0053】まず、圧縮力が加わったとき、3-D Fの組織は結節間でいくぶん張力のかかっていた糸がゆるむ。また、結節点における糸の絡みもゆるむ。このときの抵抗は低く、変位にともない徐々に上昇するので、J字型の曲線の初期段階であるヤング率の低い部分にあたる曲線を描く。更に圧縮されると、結節間の組織空間がせまくなり、ついには糸が密集して接するようになる。それにともない、応力が指数関数的に上昇する。最終的には糸の塊自体の大きな圧縮応力を示す。この結果、J字型の曲線を描くことになる。

【0054】一方、3-D Fに引張力が加わったとき、圧縮とは逆の現象が起こる。その初期においては、結節間でいくぶんゆるんでいた糸が、次第に引張られ、ついにはいっばいに引張られた状態にいたる。その後は結節点での糸の絡みもまたかたく結節して、緊張した状態となる。この段階までは、3-D Fは低いヤング率の曲線を描く。更に引張ると緊張による抵抗が指数関数的に上昇して、ついには糸本来の応力にまで達して伸長しなくなる。そのために、J字型の曲線を描くことになる。捻り、剪断などの他の応力に対しても同様の挙動をするのは当然である。そして、周囲の生体組織と結合した糸が作り出されると、生体から加わる外力によって生ずる変位が、組織を破損、破壊しない範囲にあれば、生体の動きに同調した動きをする。そして、極めて多数回繰返した後も、形状を安定に保持しているものである。しかも、この組織の非破損、非破壊の変位の大きさは、単一あるいは複合材料からなる材料塊である物体が、変形して回復不能となる変位の大きさよりも大きい。このJ字型の応力-歪曲線の接線勾配が大きくなるか、小さくなるかは、主として、3-D F組織の網目の疎密の度合、つまり、糸の緻密の度合や織・編の方式や形態に依存するものである。ただし、このようなJ字型の曲線を描く系であっても、網目空間に材料が完全に満たされたようなマトリックス系にすると、J字型はS字型に変化するのが常であるから、J字型の曲線を描くマトリックスタイプの3-D Fを希望するときは、充填方式(率、物質の種類など)と形態に十分留意すべきである。

【0055】また、3-D Fの糸に超強力である超高分子量子ポリエチレンの糸などを用いると、糸が破断するまでに、極めて高い外力が必要である。そのため、3-D Fは周囲の生体組織が破損、破壊する以前に破断することがないので、バイオマテリアルとして、力学的に非常

に高い安全性の余裕をもつことになる。また、3-D Fの組織空間に周囲の生体組織から細胞が浸入して、充填し、ついには周囲を覆いつくすまでに到るような状態になると、生体組織と力学的、生理的に一体化した生体組織の一部となる。特に、ポリ乳酸などの生体内分解吸収性の組織による3-D Fの場合には、完全に置換された状態を得ることが可能である。

【0056】かくして、3-D Fが力学的適合性とデザイン的適合性を加味されたバルク適合性を充足するものであることが証明されたわけである。

【0057】さて、バルク適合性をもつような三次元織・編組織を持つ構造体であるインプラント材料であっても、構成単位である各々の繊維が表面的適合性をもたなければならない。そこで、以下に繊維について詳述する。

【0058】従来より、生体材料として試作、実用されている繊維は、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、ポリエチレン(超高分子量)、ポリテトラフルオロエチレン、ポリウレタンなどの合成繊維、絹、コラーゲン、キチン、キトサンなどの天然繊維、およびポリグリコール酸、ポリ乳酸、およびポリグリコール酸とポリ乳酸との共重合体、ポリジオキサノンなどの生体分解吸収性の繊維などがある。また、これ以外にもポリビニルアルコール、アクリル系ポリマーなどの親水性繊維も研究されている。勿論、これらの単独あるいは混合紡糸した繊維を三次元織・編して医療目的に用いることも可能である。

【0059】因みに、カーボン繊維、セラミックス繊維、ハイドロキシアパタイトなどの無機繊維であってもよいが、この場合は剛くて脆いので、三次元織・編組織構造体とすることは技術的に困難であり、織製時に折損して微細片が出来やすく、生体内に埋入した時にも破片ができて放出され易いので、異物反応を起こす懸念が多く、望ましくない。従って、有機繊維あるいはそれと同種の生体適合性のあるポリマーやセラミックスとのマトリックスの系における三次元織・編組織のための基材を選択することが望ましいわけである。

【0060】さて、繊維にはステープルとフィラメントがあるが、いずれにせよ、そのままで、あるいは1本の糸が細い場合はこれを何本か束ねて撻をかけて、ある太さにして織製のための1本の単位の糸として用いる。ただし、糸があまり太いと、糸の見掛けの剛性が高くて織り難くなるので、好ましい太さの限度がある。そのため、一般には細い糸を束ねて用いることが多い。しかし、ステープル構成単位の糸があまり細い繊維の場合は、三次元組織化の加工の時点、および生体内でのストレスの加わった長期間に糸が解れ、毛羽立つという欠点がある。そのために物性の劣化と周囲組織への物理的刺激が懸念されるから、どちらかと言えば適度の太さのフィラメントの方が望ましい。

【0061】ところで、上記の有機繊維は、(イ) 生体不活性なポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、(ロ) 生体親和性のあるポリウレタン、ポリビニルアルコール、アクリル系ポリマー、絹など、(ハ) 生体適合性と生体内分解吸収性のあるコラーゲン、

キチン、キトサン、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリグリコール酸とポリ乳酸との共重合体、ポリジオキサノンなど、に分類することができる。なお、上記の生体不活性、生体親和性、生体適合性および生体内分解吸収性については、ディ、エフ、ウィリアムス著「プログレス

イン バイオマテリアル エンジニアリング、4 デフィニションズ イン バイオマテリアルズ (エルセビア)」[D. F. Williams 「Progress in Biomaterial Engineering, 4 Definitions in Biomaterials (1987) (Elsevier) 」] に定義されている。

【0062】(イ) に属する繊維を用いた三次元繊維基材は生体に不活性であるから、長期に体内に存在するインプラント材料に有効である。一方、(ロ) は生体親和性を有するが長期に埋入したとき為害性が発現しない確証があるとは言えないので、一時的に目的を達すれば、再抽出を要する場合のあるものである。(ハ) は生体内でいずれは分解吸収されるので、生体自らの再生がなされる部位へ適用できる。

【0063】このように、繊維の特性に見合った目的に使い分ければよいのであるが、(イ) は勿論のこと、(ロ) (ハ) にも積極的な生体活性はない。そこで、(二) 組織との結合性の機会と場を与える繊維、すなわち(イ) (ロ) (ハ) の繊維を物理的、化学的に表面改質して生体活性(組織結合性) を付与した繊維をつくることも必要である。この(二) の繊維による組織構造体は本発明の重要な目的の一つである。殊に長期に埋入するインプラント材料の場合は(イ) と(二) の繊維による組織構造体が必要である。

【0064】即ち、縫合糸のように少量を使用し、長期の耐久性を要しない場合と異なり、種々の立体形状を有して相当量の体積をもち、長期の耐久性(無変質) を要求される生体の欠損部の充填、補綴、代替などを目的とする用途では、先述のごとく生体に対して不活性であるか活性であるかの生体適合性が生体の異物反応を回避するために不可欠な条件である。長期の耐久性とは化学的、物理的(強度的) に劣化しないことである。繊維、特に合成繊維の中には生体の組織よりも強度の高いものが多くあり、インプラントへの使用の試みがあるが、それらは生体適合性の不足と、生体内劣化による力学的な耐久性の不足のゆえに長期の埋入に価しない。不活性な合成繊維、その中で生体に加わる不慮時の過大な負荷にも耐えうるだけの高強度をもつ繊維の表面を生体活性をもつように改質した繊維の三次元構造体を使用すれば、力学的余裕と長期の耐久性と生体適合性の全てを備えるので、優れたインプラント材料となり得る。この場合、インプラント周囲の組織は三次元繊維・編組織の組織空間

に徐々に浸入して繊維と三次元に絡み合うので、化学的結合のみならず、強固な物理的結合が得られる。場合によっては、長期に周囲組織がこの三次元繊維構造体を包み込み、周囲組織と同化することができる。このとき、三次元方向の繊維・編組織の構造的形態は周囲組織との機械的応力の同調に役立つものとなる。

【0065】また、上記とは逆に、繊維の表面をより一層不活性化するように改質し、異物反応を長期にわたって確実に阻止することが必要な場合もある。

【0066】さて、表面改質法には化学的な方法、物理的な方法および両者の組合わせの多くの手段があり、例えば、筏義人「高分子表面の基礎と応用」(1968) 化学同人に記載されている。これをプラスチックの表面処理の方法から分類すると、(A) 乾式処理と (B) 湿式処理に分けられる。(A) には放電処理(コロナ放電、グロー放電)、火炎処理、オゾン処理、電離活性線処理(紫外線、放射線、電子線)、粗面化処理、ポリマーブレンド(異種ポリマー、無機物充填) などがあり、(B) には化学薬品処理、プライマー処理、ポリマーコーティング、電着、触媒によるグラフトなどの方法が挙げられる。

【0067】一般に材料を生体内にインプラントしたときに、最初にかかる変化は材料面への蛋白質の吸着であり、その後に細胞の付着が起こる。この蛋白質が材料の表面に吸着するとき、材料の化学構造、表面電荷、親水性、疎水性、ミクロ相分離などにより、大きな影響を受ける。特に材料表面の「水ぬれ性」は細胞付着に対して重要な特性であり、これは細胞と材料の間に主としてファンデルワールス力(van der Waals' force) が支配していることの裏付けである。一般的には接触角が40°以下の高親水性表面は付着細胞数が少ないことが知られており、異物反応の可能性も少ないものであるから、かかる高親水性の表面を上記のいずれかの方法で形成することは、生体適合性表面を得るための一つの方法である。例えば、ヒドロゲルの固定化などは超親水性表面を得る有力な方法の一つである。これに用いるヒドロゲルとしては、天然高分子ゲルでも、合成高分子ゲルでも、いずれでもよい。天然高分子ゲルは多糖類とタンパク質とに分けられ、多糖類としてはメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸、寒天、カラギーナン、プロテオグリカンおよびヒアルロン酸等が、タンパク質系としては、ゼラチン、フィブリン、コラーゲンおよびカゼイン等が挙げられる。合成高分子ゲルとしては、ポリビニルアルコール系ゲル、ポリエチレンオキサライド系ゲルおよびポリヒドロキシメタクリル酸系ゲル(Poly-HEMA) 等が挙げられる。三次元組織体を使用する繊維の種類、埋入箇所、インプラント材料の形状等により適宜選択することができる。

【0068】一方、生体活性な表面を得る方法としては、以下のものを例示することができる。

【0069】即ち、細胞が材料表面で増殖するために

は、材料の表面にある量以上の電荷を付与する必要がある。つまり、ある程度以上の電位がなければならぬ。これは高分子材料表面にアニオン性あるいはカチオン性の解離基を固定する方法により達成される。

【0070】また、再建外科領域の硬組織用材料には、生体活性な無機質のバイオガラス、アルミナ ウォラストナイト (Alumina Wallastonite) ガラスセラミックス (以下、AWまたはAWガラスセラミックスともいう)、ハイドロキシアパタイトなどがあるから、これらをポリマーにブレンドして繊維表面にコーティングしたり、コーティングポリマーに埋入したのち表面を削り取ってこれらのセラミックスを露出させたり、加熱して繊維の表面を少し軟らかくして、これらのセラミックスの微細粉体を吹き付けて表面に粉体粒子の一部が露出するように埋めこむ方法などにより、生体との結合を可能とした材料をつくることができる。また、ポリマーの表面に燐酸基を導入して骨の誘導を計った材料をつくることも一つの方法である。

【0071】更に、結合組織のような軟組織と十分に結合するような材料をつくる目的で、上記の表面処理方法を用いて材料表面にコラーゲン、ゼラチン、フィブロネクチン、ヒアルロン酸、ヘパリン等の天然の生体材料を固定化することも一つの方法である。

【0072】これら以外にも、血管内皮細胞上で血液凝固を抑制する中心的な蛋白質であるトロンボモジュリンの固定化、ハイドロキシアパタイトの表面での薄膜形成、ウロキナーゼなどの酵素の固定化、あるいは、その他の成長因子や増殖性ホルモンなどの固定化が種々の用途に見合って考えられる。

【0073】以上のような表面特性を有する有機高分子繊維の三次元の織・編組織構造体は表面的、パルク的生体適合性を備えている。また、それに加えて長期の埋入にも耐えるだけの機械的耐久性があり、組織結合性のある生体材料となり得るものである。

【0074】次に本発明のインプラント材料における代表的な実施態様について説明する。

【0075】[1] 超高分子量ポリエチレン (UHMWPE) 繊維を三次元繊維組織構造体とする場合：本質的に生体不活性であるポリエチレンは、UHMWPEの分子量が100万以上、好ましくは300万～500万程度の超高分子量ポリエチレンをデカリンやパラフィン系の溶剤に溶かして準希薄溶液とし、紡糸機の口金から冷却水浴中に吐出してゲル化したものを紡糸し、溶剤を除去した所謂ゲル紡糸による繊維を用いる。この超高分子量ポリエチレン繊維には100～1500デニール (フィラメント数10～150本) のものがあるが、500～1000デニール程度の太さのものが好適である。あまり太い繊維を用いると、剛性が高いため三次元織・編組織構造体を織製し辛くなり、逆に繊維が細すぎると、織製時にフィラメント単位に解れ易くなる。このような

超高分子量ポリエチレン繊維、例えば三井石油化学工業 (株) 製の「テクミロン」の強度は、比強度が35 g/デニール、比弾性率が1160 g/デニールであり、最も強い繊維であるとされるアラミド繊維の各々の値28 g/デニール、1000 g/デニールよりも大きい (三井石油化学工業 (株) 資料より)。従って、不慮の過激な力が加わった場合でも、破断を免れる。この繊維を用いて、次のようなインプラントに適した三次元繊維組織構造体をつくることができる。

【0076】① 500～1000デニールの糸を用いて、緻密な直交組織、非直交組織、あるいは絡み組織からなる平板状、円筒状、柱状、ブロック状、あるいはその他の異形状の三次元繊維組織構造体を織製する。これは、そのまま、生体に不活性な人工骨などとして生体欠損部の充填、補綴、代替のためのインプラントとなり得るが、糸は不活性であるので、周囲組織が繊維間の空洞と三次元繊維組織空洞へ浸入して結合することは期待できない。

【0077】② ①の糸の表面をメタクリル (ポリ) オキシエチルホスフェートなどの有機燐酸基を有するモノマー、オリゴマーでグラフトさせることにより、骨との結合が可能な表面を有するバイオアクティブUHMWPEの繊維を得る。これを同様に三次元組織体に織製することによって、周囲組織が繊維間空洞と組織間空洞へ浸入できる三次元繊維組織構造体を得る。但し、このグラフト処理は三次元に織製した後に行ってもよい。これは、人工椎間板、人工歯根などの骨との結合が必要な用途が見込まれるが、プレーディングによる三次元化、すなわち組紐技術の立体化、異形化にすることにより、従来のポリエステルやポリプロピレンでは出来なかった、部分的に (端部が) 周囲の骨と結合することができる人工腱、人工関節などの用途もまた見込まれる。

【0078】③ 低密度のポリエチレン (LDPE, LLDPE, VLDPE) を溶融して①の糸の表面を被覆した後、これを同様に三次元に織製する。これは①のように、糸を構成する繊維毎に長期間を経て解れる危惧を回避することができる。また②のような表面処理も同様に可能であるが、この場合は表面処理により核となるマルチフィラメントの物理的強度を損なうことがない。今一つの長所は、被覆に用いたポリエチレンの熱成形性を利用できることである。すなわち、低密度ポリエチレンで被覆されたUHMWPEフィラメントで織製した組織は50%前後の空隙を有するので、これを所定の型の中に入れ、UHMWPEの融点以下、低密度ポリエチレンの融点以上で熱成形すると、三次元方向に繊維強化されて、層間剥離の生じない生体欠損部の充填、補綴、代替のための成形体を得ることができる。このとき圧縮の度合と被覆の厚さの度合を調節すれば、空隙を残した成形物もまた得られる。

【0079】④ ③の低密度ポリエチレンに生体活性物

質 (Bioactive materials) であるバイオグラス (Bioglass)、セラバイタル (Ceravital)、合成ハイドロキシアパタイト (Synthesized hydroxyapatite, HA)、AWガラスセラミックス (AW・GC) を混合し、これを溶融してUHMWPEの繊維に被覆する。その表面を削り取り、表面に上記の生体活性物質粒子の一部を露出させる。これを①と同様に三次元に織製する。この組織体を37℃の擬似体液に浸漬すると、多くのHAの結晶が生体活性物質の結晶を核として糸の表面に堆積する。この事実にかかる三次元組織体が生体中 (骨中) で骨を誘導して、その組織空間に侵入して表面を覆うことを裏付けているので、長期に物理的耐久性が必要である人工椎間板、人工骨、人工顎骨、人工歯根などに有効である。

【0080】なお、①、③の三次元組織体の繊維 (糸) の表面を前記した表面処理法により生体親和性とするのも勿論可能である。また、UHMWPE繊維に低密度ポリエチレンを被覆する際に接着剤を介してもよく、被覆物に対して2.5Mrad程度以下の γ 線を照射して緩く架橋してもよい。

【0081】[2] 高強度ポリビニルアルコール (PVA) 繊維を三次元繊維組織構造体とする場合：高強度のPVA繊維の比強度は17~22g/デニールであり、かなり高い。その500~1000デニールの繊維を用いて、膝、肩の関節、股関節骨頭などの形状を有する三次元複雑形状の緻密な繊維組織体を編みあげる。これを、それぞれの関節の形状を有する編みあげた組織体よりもやや大きめの型の中に入れ、さらにこの型の中にPVAの水溶液を注入する。これを凍結・解凍の操作を繰り返して、軟骨程度の硬さのゲルで充填、被覆された繊維組織体を得る。

【0082】このゲルは機械的強度に富み、医用材料としての耐水 (溶出) 試験、化学的・生物学的試験に適し、 γ 線滅菌も可能である。ゲル自身は縫着に耐えられないが、内部に存する高強度のPVA三次元繊維構造体のために、強固な縫着が安心して得られる。また、人工関節の骨頭の一部の軟骨として金属部分に縫着した後、PVAゲルを充填してゲル体に成形可能であることから、従来より難題であった、金属やセラミックスと有機体、特にゲルのように接着が困難な異種材料間の接合が可能であるという大きな利点がある。これはまた、顎欠損補植栓塞体などの生体の欠損部の補綴、充填にも有効である。

【0083】[3] 生体内分解吸収性のポリ-L-乳酸 (PLLA) 繊維を三次元繊維組織構造体とする場合：① 生体内分解吸収性の脂肪族ポリ- α -エステルのうちで、分解が比較的緩徐であり、生体反応が穏やかなPLLAと、未焼成のハイドロキシアパタイト (HA) を混合する。すなわち、クロロホルムにHAとPLLAを混合してPLLAを溶解し、その後、溶剤を完全に蒸散

させ、粉碎する。これをプランジャー型の押出機を用いてよく脱水、脱気して、真空下に溶融して押出し、0.3~0.5mmの糸をつくる。この糸を用いて、直交組織あるいは非直交組織の平板状あるいはブロック状の三次元組織体を織りあげる。

【0084】これらは、生体に埋入したとき、体液により糸の表面のPLLAが徐々に分解するので、充填されているHAが表面に露呈してくる。このHAを核として、さらに体液からのHAの結晶が成長する。PLLAの分解が進行することで、更に内部のHAが露呈してHA結晶に次第に置換し、ついにはHA結晶に殆ど置き代わり、初期の平板、ブロックの形状に近いHA体となると考えられる。従って、これらは骨の欠損部を補うような骨の充填、補綴に有効である。この充填材、補綴材は、初期には糸の三次元繊維組織構造体であるから、生体骨以上の高い強度を有する。HAの結晶に置換したときには一時的に、結晶の集合体として強度を失うが、このときは周囲へのストレスを消失し、その後、生体骨に同化する過程をとるので、骨の成長とストレス保護 (Stress shielding) にとって都合がよいものである。

【0085】② [1] の③の低密度ポリエチレンで被覆されたUHMWPEの三次元繊維組織構造体を、AWとPLLAとの加温塩化メチレン溶液に短時間浸漬した後、乾燥する。加温塩化メチレンは低密度ポリエチレンを膨潤、溶解するので、AWとPLLAはその表面に薄膜又は微粒状でよく密着する。

【0086】これを骨の欠損部の補綴、充填材として使用すると、①の例と同様にその表面に生体骨が浸入、充填し、ついには周囲の生体骨とよく結合するに至る。このとき三次元組織体の糸の芯材であるUHMWPE繊維の強度は初期のままであるから、①の例とは異なり、強度の必要な部位への適用によい。必要な形状は三次元組織体として任意に織りあげることができる。

【0087】[4] コラーゲン繊維を三次元繊維組織構造体とする場合：コラーゲン繊維で三次元に比較的粗い絡み組織にブロック状の形状に織りあげる。この形よりも少し大きめの型の中に、ゼラチンの水溶液に未焼成のハイドロキシアパタイト (HA) を混合したHA/ゼラチンの濃厚な液を充填する。その後、よく乾燥してHA/ゼラチンに覆われたコラーゲン三次元繊維組織構造体を得る。この場合、ホルマリン、グルタルアルデヒド、ジエポキシ化合物の架橋剤を用いて架橋すると、コラーゲン繊維とよく密着し、体液により容易には溶解せず膨潤してヒドロゲルを形成するようになり、HA粉体が流出しないので好都合である。

【0088】このブロックは、[3] の①と同様な効果を有し、骨欠損部、殊に軟骨の補綴、充填に有効である。HAをAWに変えても同様な効果を有する。AWの場合、[3] のPLLAが加水分解により劣化して、分解物により酸性の雰囲気を生ずる場合は、生体からのH

A結晶の沈積、成長に妨げとなることが危惧されるが、コラーゲン繊維を用いた場合ではそれが無い利点がある。

【0089】【5】その他の繊維を三次元繊維組織構造体とする場合：ポリプロピレン繊維、アクリル系繊維あるいはポリエステル繊維を板状、ブロック状、柱状、円筒状あるいは関節やその欠損部のような任意の形状に織、編あげる。これらの表面をプラズマ処理した後、ヒアルロン酸液あるいはゼラチン水溶液に浸漬して、

【4】と同様の方法で架橋して形状物を得る。架橋により、このヒドロゲルと繊維の結合が得られ、ヒドロゲルの水への溶解が抑えられる。また、プラズマ処理により、繊維とゲルとの密着が改善される。【4】と異なり、繊維は生分解性でなく、生体内で長期に強度を維持する。そのために、長期に強度を維持する必要がある生体組織の代替物に有効である。密な繊維組織をもつ立体形であるために、糸による周囲組織との結着が可能であることから、関節軟骨としての展開が可能である。また、未焼成のHA、AW、バイオガラス、脱灰骨あるいはBMP (Bone Morphogenetic Protein) などの混合により、更に骨の誘導、生成の促進化への展開も望める基材となるものである。

【0090】

【作用】本発明のインプラント材料は、有機繊維を三次元繊維組織もしくは編組織、またはこれらを組合わせた複合組織として成るバルク状の構造体を基材としたものであるから、繊維のチップ（単繊維）をマトリックス中に分散したコンポジットや平面的な繊維の織・編物を何枚も重ねてマトリックスで固めたコンポジットにみられるような層間破壊を生じる恐れがなく、三次元方向に高い強度が得られ、織・編組織によっては各々の方向の機械強度に微妙に応じて生体組織の強度と同調させることができる。しかも、組織内空隙を有するから該空隙への生体組織の浸入が可能であり、周囲組織と結合したり、また該空隙に同種または異種材料のマトリックスを充填することで物理的、化学的物性にバリエーションをもたせることも可能である。そして、このバルク状構造体は上記のような力学的生体適合性、形態デザイン適合性に加えて、生体不活性、生体活性などの表面的生体適合性をも備えたものであるから、異物反応を起こさず、あるいは、生体組織と結合して、体内に長期間埋入することができる。

【0091】

【実施例】以下に本発明の実施例を説明する。

【0092】【実施例1】 超高分子量ポリエチレン(UHMWPE) 繊維の三次元繊維組織構造体の例

① 三井石油化学工業(株)の「テクミロン」、500デニール(フィラメント数50本)の糸を用いて、X軸24本、Y軸35本、Z軸900×2本(2本は折り返しを意味する)、積層数46層であり、各々の軸の配向

比(重量比または糸の長さの比率をいう)がX:Y:Z=3:3:1である、タテ×ヨコ×高さ=50.4mm×35.8mm×13.3mmのブロック状の直交組織からなる三次元繊維組織構造体を、手動の模擬装置を造って織成した。これは組織の緻密度があまり高くならないように結節部の絡みの絞り具合をゆるくして織成したので、比較的柔らかい構造体であった。これは、そのまま生体に不活性の人工骨(軟骨)としての充填、補綴、代替材料となり得る。しかし、周囲組織が繊維の間隙や三次元組織空間に浸入、結合することがないので、結合してはいけない関節などの部位に好適に用いられる。

【0093】② ①と同じ糸の表面に、直鎖の低密度ポリエチレン(LLDPE:出光石油化学(株)製、出光ポリエチレン、Lグレード、平均分子量84,000)を120℃で熔融して平均85μmの厚さに被覆し、平均径400μmの太さの糸をつくった。これにより、糸に長時間剪断力が加わっても、解れる危惧が回避できた。次いで、この糸を0.04TorrのArガス雰囲気中にて5秒間プラズマ処理した。その後、メタクリル酸オキシエチレンホスフェートの溶液中にプラズマ処理した糸を浸漬し、脱気、封管後、35℃にて紫外線を1時間照射することによって、糸の表面にリン酸基をグラフトした。この糸を用いてX軸24本、Y軸35本、Z軸900×2本、積層数69層であり、各々の軸の配向比がX:Y:Z=3:3:2である、タテ×ヨコ×高さ=50.3mm×35.4mm×15.6mmのブロック状の直交組織からなる三次元繊維組織構造体を、①と同様の方法で織成した。これは糸が①のものより太く、Z軸を強く締めこむように織ったため、Z軸方向にかなり硬い構造体であった。

【0094】更にこれを塩化カルシウムおよびオルソリン酸水溶液([Ca]=20mM, [PO₄]=16mM, pH=7.4)の中に浸漬し、糸の表面にリン酸カルシウムの薄層を形成させた。この三次元繊維組織構造体は骨組織に対する結合性を有するので、欠損した骨の充填、補綴、代替のために特に有用である。

【0095】③ ②のLLDPEで被覆したUHMWPEの糸を用いて、②と同じX、Y、Zの本数、積層数、配向数をもつ、タテ50.3mm×ヨコ35.5mm×高さ16.5mmの②より柔らかいブロック状の直交組織からなる三次元繊維物を織成した。これをタテ50mm×ヨコ35mmの金型に入れ、UHMWPEの融点以下、LLDPEの融点以上である125℃で上から加圧して厚さを14mmに圧縮した。これは②のブロック体よりもかなり硬く、皮質骨の硬さを要求される部位への利用に有効である。

【0096】この組織構造体の表面を加熱して軟化させた後、AWガラスセラミックスの300メッシュの篩を通過した微粒子粉体を吹き付けた。顕微鏡でその表面の

約70%以上の面積が粉体で覆われているのを確認した。また粉体が表面から露出しているのを確認した。

【0097】④ 溶解した低密度ポリエチレン（東ソー（株）製、ベトロセン、グレード352、平均分子量94,000）に、生体活性なセラミックである未焼成のハイドロキシアパタイト（HA）500メッシュ篩通過の微粒子粉体を、体積比でLDPE/HA=1/1に混合した後、これを冷却、粉碎してフレーク状の複合体をつくった。これを再び溶解して①と同じUHMWPEの糸に被覆して、平均径500μmの太さの糸をつくった。この表面を削りとして、平均径400μmの太さの糸をつくった。表面には部分的にHA粒子の一部が露出していることが確認された。この糸をつかって②と同様の寸法の三次元繊維構造体を織成した。

【0098】この③と④の三次元繊維構造体をNaCl:8g/l, NaHCO₃:0.35g/l, KCl:0.22g/l, K₂HPO₄:0.17g/l, MgCl₂·6H₂O:0.5g/l, CaCl₂·2H₂O:0.37g/l, Na₂SO₄:0.07g/l, HCl:41ml/l, トリスハイドロキシメチルアミノメタン:6g/lの組成からなる37℃の擬似体液に浸漬したところ、1~2週間後にHAの結晶がこれらの生体活性セラミックスを結晶の核として成長し、糸の表面を覆っていることが確認された。この事実、これらの組織体が骨誘導して、コラーゲン繊維が介入して周囲の組織と強い結合をすることを意味するので、強度を要して長期間埋入を目的とする欠損骨の充填、補綴、代替に特に有効である。

【0099】⑤ a) ①と同じ300デニール（フィラメント数30本）の糸を②と同じLLDPEで被覆して平均径300μmの太さの糸をつくり、これを用いてX軸24本、Y軸35本、Z軸730×2本、積層数55層、配向比X:Y:Z=3:3:2の直交組織からなる比較的柔らかいタテ50mm×ヨコ35mm×高さ12mmの半円状（椎間板の形状に類似）の三次元繊維組織構造体を織成した。

【0100】b) また、X軸とY軸がZ軸に45°に斜交している組織であるV軸24本×26層、W軸35本×26層、Z軸1400×2本、配向比V:W:Z=3:3:1のタテ105mm×ヨコ15mm×高さ13mmの四角のロッド状三次元繊維組織構造体を織成した。これは軸を持つので、各々の軸に伸縮することができる。また、特にVZ、WZ面に容易に屈曲することができる柔軟な組織構造体である。

【0101】このようにa)は半円状の異形物でも織成できることを示しており、b)は糸の交差を直交以外の角度にすることで伸縮性、屈曲性、強度の方向性をもたせることが可能であることを示している。従って、a)とb)は③、④と同様に繊維と生体が結合を要する部位を生体活性なセラミックスで処理することにより、周囲の生体組

織と強固に結合し、その動きに追従するという軟骨様の力学的特性を要求される人工半月板や人工椎間板などの人工軟骨の充填、補綴、代替として有効である。

【0102】因みに、⑤のa)についてのXY面のY軸方向の圧縮応力-歪曲線を図7に、⑤のb)についての圧縮-引張りのヒステリシス曲線を図8に示す。これらはサーボバルサー（島津製作所（株）製）を用いて測定したもので、生体の関節軟骨組織の変形特性とよく近似したJ字型の曲線を描いており、その実用性を裏付けるものである。

【0103】【実施例2】 高強度ポリビニルアルコール（PVA）繊維の三次元繊維組織構造体の例
高い強度（17.1g/デニール）をもつ重合度4000のポリビニルアルコール（PVA）のゲル紡糸による繊維（1500デニール/300フィラメント）を用いて膝蓋骨のパテラ（Patera）（直径20mm、高さ7mmの半球状）の形状である斜交（45°）の組織からなる三次元複雑形状体を織成した。Z軸のピッチは約2mmである。

【0104】これを、この組織体よりもやや大きめの型の中に入れ、さらにこの型の中にケン化度98~99.9%、重合度2500のPVAの約20%水溶液を注入した。これを凍結・解凍（解凍温度0℃~室温）の操作を9回（凍結所要時間4時間）繰り返して、含水率が85%で、弾性率E'が2~3[10⁵/N/m²]の軟骨程度の硬さのゲルで充填、被覆された繊維組織体を得た。

【0105】【実施例3】 生体内分解吸収性のポリ-L-乳酸（PLLA）繊維の三次元繊維組織構造体の例
① 粘度平均分子量20万のPLLAと、粒径が300メッシュ通過分の未焼成のハイドロキシアパタイト（HA）（Ca/P=1.67）を重量比1:4の割合で、クロロホルムにHAとPLLAとの合計量が40%となるように混合してPLLAを溶解し、その後、溶剤を完全に蒸散させ、粉碎した。これをプランジャー型の押出機を用いてよく脱水、脱気して、真空中に溶解して押出し、0.6mmφの糸をつくった。この糸を用いて、直交組織のX軸15本×22層、Y軸15本×22層、Z軸127×4本、配向比2:2:3であるタテ10mm×ヨコ10mm×高さ10mmの立方体の三次元組織体を織りあげた。

【0106】これを半年から1年間、生体内に埋入すると、体液により糸の表面のPLLAが徐々に分解して、充填されているHAが表面に露呈してきた。このHAを核として、さらに体液からのHAの結晶が成長した。従って、これはPLLAが分解して強度を失う期間までは生体中において強度を保持し、その後消失して、生体骨に置換するような足場（Scaffold）の用途に有効である。

【0107】② 実施例1の②のLLDPEで被覆され

たUHMWPEの三次元繊維組織構造体を、AW/PLLAが重量比1:1の割合で、AWとPLLAとの合計量で70wt%の加温塩化メチレン溶液に60分間浸漬した後、乾燥した(但し、AWは粒径は200メッシュ通過分の微粉末で、PLLAは①と同一のもの)。加温塩化メチレンはLLDPEを膨潤、溶解するので、AW/PLLAはその表面に微粒状でよく付着した。

【0108】これを骨の欠損部の補綴、充填材として使用すると、PLLAの分解消失と併行してその表面は生体骨と置換し、ついには周囲の生体骨とよく結合するに至った。このとき三次元組織体の糸の芯材であるUHMWPEの強度は初期のままであった。

【0109】[実施例4] コラーゲン繊維の三次元繊維組織構造体の例

700デニールのコラーゲン繊維を試作し、三次元に比較的粗い実施例3と同じ直交組織にブロック体を織りあげた。この形よりも少し大きめの型の中に、ゼラチンの5%水溶液に粒径が200メッシュ通過分の大きさの粉末の未焼成のハイドロキシアパタイト(HA)をHA/ゼラチンが重量比1:1の割合で、HAとゼラチンとの合計量で40vol%となるように混合した濃厚な液を充填した。その後、よく乾燥してHA/ゼラチンに覆われたコラーゲン三次元繊維組織構造体を得た。この場合、架橋剤として、グルタルアルデヒドを用いて架橋すると、コラーゲン繊維とよく密着し、体液によっては溶解せず、膨潤するだけでヒドロゲルを形成する。そのため、HA粉体が流出しないので好都合であった。

【0110】このブロックは、実施例1の⑤と同様な効果を有し、骨欠損部、殊に軟骨の補綴、充填に有効であった。実施例3のようにPLLAが加水分解により劣化して、分解物により酸性の環境を生ずる場合は、生体からのHA結晶の沈積、成長に妨げとなることが危惧されるが、本実施例ではそれが無い利点がある。

【0111】[実施例5] ポリエステル繊維の三次元繊維組織構造体の例

300デニールのポリエステル繊維を、断面が台形(長辺6mm、短辺3mm、高さ10mm)であり長さが50mmである斜交(45°)組織、2軸ピッチ1.0mmに織成した。これらの表面を実施例1の②と同じ方法によるプラズマ処理をした後、1.0%ヒアルロン酸水溶液(平均分子量180万)に24時間浸漬して、実施例4と同様の架橋方法で表面がヒアルロン酸ゲルで被覆

された三次元繊維組織構造体を得た。架橋剤にはジエポキシ化合物(エチレン、プロピレングリコールのジグリシジルエーテルのコポリマー)を用いた。架橋により、このヒドロゲルの分解は抑えられた。また、プラズマ処理により、繊維とゲルとの密着が改善された。

【0112】実施例4と異なり、繊維は生分解性でなく、生体内で長期に強度を維持する生体材料である。そのために、長期に強度を維持する必要のある生体組織の代替物に有効である。密な繊維組織を持つ立体形であるために、糸による結着が可能であることから、関節軟骨としての展開が可能である。また、例えばヒアルロン酸ゲルによる表面潤滑性の性質により、半月板の代替に有用である。更には、ヒアルロン酸ゲルの中にHA、AW、脱灰骨あるいはBMP(Bone Morphogenetic Protein)などを混合することにより、さらに骨の誘導、生成化への展開も望める基材となるものである。

【0113】

【発明の効果】以上の説明から理解できるように、本発明のインプラント材料は、有機繊維の三次元繊維組織もしくは編組織、またはこれらを組合わせた複合組織から成る生体適合性[表面的、バルクの適合性(力学的、形状の整合性)]を備えたバルク状の構造体を基材としたものであるから、従来のコンポジットに見られるような層間破壊を生じる恐れがなく、長期の埋入に耐え得る三次元方向の高い機械的強度、耐久性を具備し、織・編組織の選択により各々の方向の変形特性を微妙に変えて生体組織から受ける応力と同調させることができ、組織内空隙への生体組織の浸入も可能であり、異物反応を起こさず又は積極的に生体組織と結合して、体内に長期間埋入することができるという顕著な効果を奏する。

【図面の簡単な説明】

【図1】直交組織の概念図である。

【図2】非直交組織の概念図である。

【図3】四軸組織の概念図である。

【図4】五軸組織の概念図である。

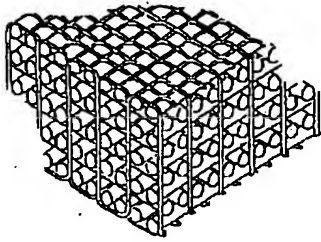
【図5】人工材料及び生体組織の応力-歪曲線を示す図である。

【図6】線維の配向方向と引張り力を示す図である。

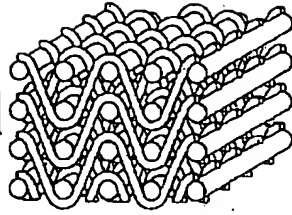
【図7】本発明の一例の三次元繊維組織構造体の応力-歪曲線を示す図である。

【図8】本発明の一例の三次元繊維組織構造体の圧縮-引張りのヒステリシス・ロス曲線を示す図である。

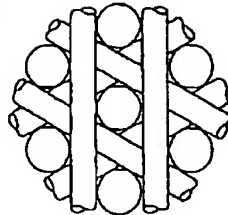
【図1】



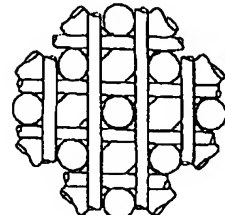
【図2】



【図3】



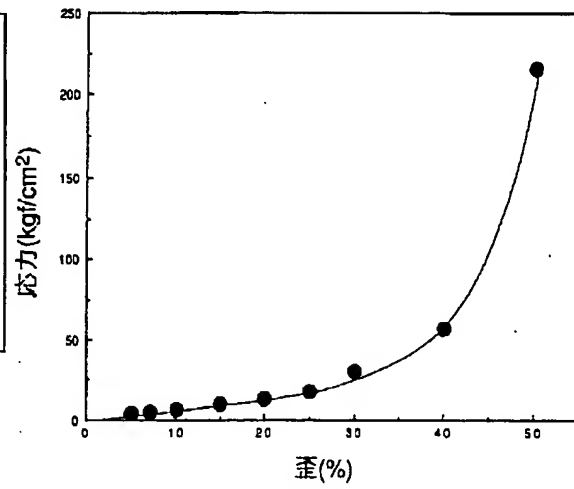
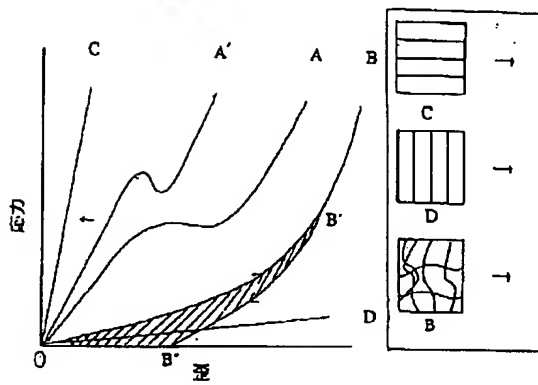
【図4】



【図6】

【図7】

【図5】



【図8】

